

Mechanisms of Epithelial Infection  
by Enteric Bacteria and Its Application for control  
病原細菌の感染動態とその制御法

プロジェクトリーダー 笹 川 千 尋

東京大学 医科学研究所 教授



## 1. 研究の目的

我が国では公衆衛生の充実と抗生物質の普及により、細菌感染症は制圧されたのではないかと考え方が長らく支配し、我々はその脅威を忘れて暮らしてきました。しかし、その間にも院内感染、多剤耐性、日和見感染症等の問題が起こり、その解決のないままになっていたのですが、1996年に発生したO157の大規模な感染を契機に、感染症が大きな社会問題としてクローズアップされるようになりました。一方、世界的にもこの間に新興・再興感染症が次々と出現し、また開発途上国では現在も古典的な伝染病で多くの人命が失われています。21世紀に向け、健康で豊かな暮らしを築き、また感染症の脅威を少しでも軽減するために、感染症の研究は今その重要性が国際的にも再認識されています。

このような背景から、本プロジェクトでは多くの人を苦しめている下痢原因菌である、O157、腸管病原性大腸菌、赤痢菌についてこれらの病原菌が我々の腸管に入りどのようにして感染し下痢を発症するのか、その詳しい感染経路やそこで使われる病原因子あるいは宿主細胞機能を、分子レベルで明らかにしようとするものです。この研究分野は欧米でも大変活発化しており、その結果、近い将来にはこの方面の研究から、感染を予防するためのワクチン、治療薬、あるいはその研究に役立つ感染動物モデルが開発されることが期待されます。



## 2. 研究の内容

腸管病原細菌といえども、腸粘膜上皮へ積極的に付着したりあるいは細胞内へ侵入しなければ、腸の内容物とともに体の外へ排出され、病気を発症する機会を失います。私達のプロジェクトでは、細菌が腸粘膜上皮に感染するためにどのような蛋白を使い、またそれが宿主細胞に対してどのような作用をしているのかを追求しています。

### (1) O157 細胞付着および定着性に関する研究

O157は大腸へ到達し粘膜上皮へ強固に付着し増殖しながらベロ毒素を分泌します。このベロ毒素を分泌する大腸菌は日本や欧米で猛威をふるっています。この菌の付着と毒素により血性下痢が生じ、さらにその後溶血性尿毒症症候群や脳障害を起こすこともあります。したがって、O157の大腸粘膜への付着性が感染を左右する重要な鍵となります。我々のプロジェクトでは実際に1996年に境市で大規模なO157感染の原因となった菌株を研究材料としています。このO157株の全ゲノムの配列は現在このプロジェクトと平行して他の未来開拓研究グループが解析しておりその完成は目前です。我々はそのゲノムの遺伝情報を利用しながら、一方で細胞への付着に異常を生じた変異株を作製して、細胞への付着に必要な菌の因子とそれに関する細胞側のレセプターやシグナルを同定する試みをおこなっています。

### (2) 腸管病原性大腸菌 (EPEC) の細胞付着に関する研究

EPECはO157と異なり小腸粘膜上皮に付着し下痢を引き起こします。この菌は開発途上国では乳幼児の下痢原因菌として大きな問題となっています。EPECはO157と大変近い関係にありますが、ベロ毒素は作らず小腸に付着することで下痢を起こします。EPECの小腸粘膜上皮細胞への付着初期過程は、束状線毛とインティミンと呼ばれる付着因子の二つが関与している可能性があります。インティミンはO157にもありますが、その二つの因子がEPECの小腸粘膜上皮への付着にどのように作用するのかよくわかっていません。したがって、本プロジェクトではEPECの束状線毛とインティミンの付着機構を分子レベルで追求しています。

### (3) 赤痢菌の細胞侵入と細胞間感染に関する研究

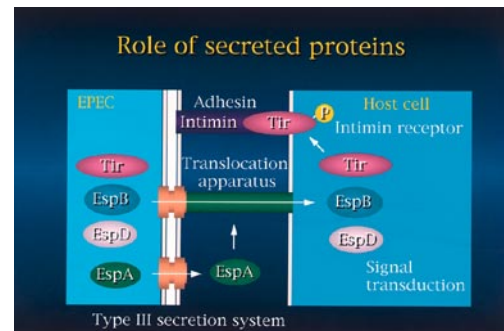
細菌性赤痢の主な症状は、発熱、下痢、粘血便、腹痛等で、我が国では年間千例を数えるにすぎませんが、開発途上国では今も乳幼児を中心に年間50-40万人の命を失い、またいまだに有効なワクチンがありません。赤痢菌は典型的な細胞侵入性菌で、大腸に到達してM細胞から粘膜下に入りそして上皮細胞に侵入します。また上皮細胞に入った菌は宿主細胞内でアクチン重合を菌体の一極に誘導して、これを原動力として細胞内を移動しさらに隣接上皮細胞へ感染します。一方赤痢菌は上皮細胞とともにマクロファージにも感染し、アポトーシスを誘導し局所に強い炎症反応を起こします。我々はこれら菌の上皮細胞あるいはマクロファージへの感染に関る菌と細胞の両方の因子を解析し、これまでに侵入には赤痢菌のIpa蛋白が宿主のインテグリンを介して貪食シグナルを誘導していることを見い出しました。また細胞内で赤痢菌がアクチン重合を引き起こす蛋白として、ピンキュリンとN-WASPの2つの蛋白が重要な働きをしていることを発見しました。現在この細胞侵入とアクチン重合の分子機構を追求しているところです。

## 3. 研究の体制等

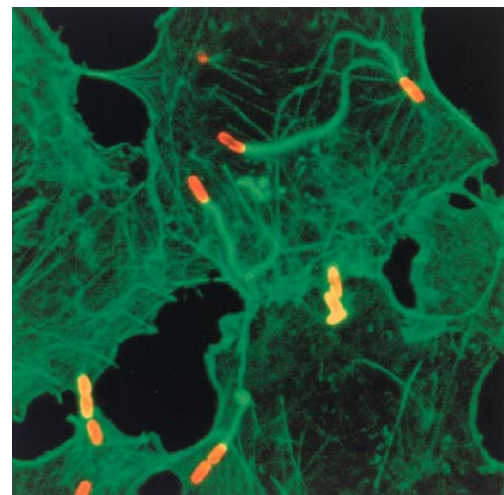
期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：O157、腸管病原性大腸菌、赤痢菌の研究に各1名がコアメンバーとなり、互いに連携をはかりながら進めています。

実施場所：東京大学医科学研究所細菌研究部で研究をおこなっています。



1. EPECは束状線毛で上皮細胞へ付着後、菌は上皮細胞内へ幾つかの蛋白(Tir, EspB, EspD等)を直接注入して様々な機能障害を起こし、それによって細胞内から多量の水分が分泌され下痢となると考えられます。



2. 上皮細胞質に侵入した赤痢菌は、菌体の一極からアクチンコメットを形成しながら移動することができます。